### PATENT COOPERATION TREATY

# **PCT**

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

| Applicant's or agent's file reference C1-A0510Y1P   | FOR FURTHER ACTION   | See item 4 below   |
|---|--|--|
| International application No. PCT/JP2006/311575   | International filing date (day/month/year) 09 June 2006 (09.06.2006) | Priority date (day/month/year) 10 June 2005 (10.06.2005) |
| International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237 |  |  |
| Applicant<br>CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA  |  |  |

| 1. | This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 <i>bis</i> .1(a).   |   |  |  |
|----|---|---|--|--|
| 2. | This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead. |   |  |  |
| 3. | This report contains indications relating to the following items:   |   |  |  |
|    | Box No. I   | Basis of the report   |  |  |
|    | Box No. II  | Priority  |  |  |
|    | Box No. III   | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  |  |  |
|    | Box No. IV  | Lack of unity of invention  |  |  |
|    | Box No. V   | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |  |  |
|    | Box No. VI  | Certain documents cited   |  |  |
|    | Box No. VII   | Certain defects in the international application  |  |  |
|    | Box No. VIII  | Certain observations on the international application   |  |  |
| 4. | The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).    |   |  |  |

|   | Date of issuance of this report 11 December 2007 (11.12.2007) |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer  Masashi Honda                             |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70  | e-mail: pt08.pct@wipo.int                                     |

Form PCT/IB/373 (January 2004)

## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁(国際調査機関)

| 代理人  |                        |                |   |
|--|------------------------|----------------|---|
| 清水 初志  |                        |                |   |
|  | 様                      |                |   |
| あて名<br>〒300-0847<br>日本国茨城県土浦市卸町1-1-コ<br>ル6階  | L 関鉄つくばビ               |                | PCT<br>国際調査機関の見解書<br>(法施行規則第 40 条の 2)<br>〔PCT規則 43 の 2.1〕 |
|  |                        | 発送日<br>(日.月.年) | 26.09.2006  |
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 C1-A0510Y1P  |                        | 今後の手続          | きについては、下記2を参照すること。  |
| 国際出願番号<br>PCT/JP2006/311575  | 国際出願日<br>(日.月.年) 09.06 | 5. 2006        | 優先日<br>(日.月.年) 10.06.2005                                 |
| 国際特許分類(IPC)Int.Cl. C12N15/09(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, C07K16/00(2006.01)i |                        |                |   |
| 出願人(氏名又は名称)<br>中外製薬株式会社  |                        |                |   |

- 1. この見解書は次の内容を含む。
  - 第 I 欄 見解の基礎
  - 第Ⅱ欄 優先権
  - 第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
  - 第IV欄 発明の単一性の欠如
  - 第V欄 PCT規則 43 の 2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、 それを裏付けるための文献及び説明
  - 第VI欄 ある種の引用文献
  - 第VII欄 国際出願の不備
  - 第VII欄 国際出願に対する意見
- 2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則 66.1 の 2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ I SA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

| 見解書を作成した日<br>13.09.2006         |                      |     |         |
|---------------------------------|----------------------|-----|---------|
| 名称及びあて先                         | 特許庁審査官(権限のある職員)      | 4 N | 3 1 2 6 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100-8915 | 松田 芳子                |     |         |
| 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号               | 電話番号 03-3581-1101 内線 | 3 4 | 8 8     |

| 第1欄 見解の基礎                     |   |  |  |  |
|-------------------------------|---|--|--|--|
| 1. 言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。 |   |  |  |  |
| 出願時の言語                        | による国                                    |  |  |  |
|                               |   |  |  |  |
|                               |   | 際調査のための言語である 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文              |  |  |
| (PCT規則:                       | 12.3(a)/                                | 文び23.1(b))                                   |  |  |
| 2. この国際出願で開<br>以下に基づき見解       |   | かつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、<br>成した。 |  |  |
| a. タイプ                        | <b>**</b>                               | 配列表  |  |  |
|                               | 3                                       | 配列表に関連するテーブル                                 |  |  |
| b. フォーマット                     | 3                                       | 紙形式  |  |  |
|                               | <b>*</b>                                | 電子形式   |  |  |
| c . 提出時期                      |   | 出願時の国際出願に含まれていたもの                            |  |  |
|                               | au.                                     | この国際出願と共に電子形式により提出されたもの                      |  |  |
|                               | 3                                       | 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの                 |  |  |
| あった。 4. 補足意見:                 | 中 ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( | 日一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出が         |  |  |
|                               |   |  |  |  |

| 第IV欄       | 窓明の畄-        | 一性の欠如       |
|------------|--------------|-------------|
| 553 I V 小則 | 7H1177 Y 144 | 二十七 マノラへ 女は |

| <ol> <li>正 通加予数性の物付金令審(除式PCT/ISA/206)に対して、出頭人は、機乗規制内は、<br/>正 通加手数料を納付した。</li> <li>正 通加手数料を通付した。</li> <li>正 通加手数料を通付した。</li> <li>正 通加手数料の適付と乗に異議を申し立てたが、規定の異議申立手数料を支払わなかった。</li> <li>正 通加手数料を適付しなかった。</li> <li>2. 区 国際財金機関は、業務の単一性の要件を満たしていないと判断したが、遅加手数料の適付を出頭人に求めないとした。</li> <li>3. 国際連合機関は、PCT規則 13. 1、13.2 友び 13.5 に規定する差別の単一性を決のように判断する。</li> <li>証 満まりる。</li> <li>反 以下の理由により実施しない。</li> <li>請求の範囲1 の 下特別な技術的特徴」は、sc (Fv) 2にご部位特異的変異を導入す工程を含む、sc (Fv) 2を文定化させる方法に関し、請求の範囲1 0 の 「特別なお的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc (Fv) 2に関するものである。</li> <li>これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応するものである。</li> <li>これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応するものな技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているまとは認められない。</li> <li>4. したがって、国際出場の次の部分について、この見解書を作成した。</li> <li>マーマての部分</li> <li>直接の範囲</li> <li>に対する</li> </ol> | 界I' | V·/f東    | 発明の単一性の久如   |        |
|--|-----|----------|---|--------|
| □ 山加干教料及び、検当する場合には、光騰申立于教料の続付と共に、異議を申し立てた。 □ 追加干教料の創付と共に異議を申し立てたが、見心の異議申立干教料を支払わなかった。 □ 追加于教料を創付しなかった。  2. 区 国際調を機関は、異素の単一性の要件を清たしていないと判断したが、追加主教料の創付を出願人に来めないとした。  3. 医院調を機関は、PCT規則 13.1、13.2 及び 13.3 に現まする発明の単一性を次のように判断する。 □ 満足する。 □ 以下の理由により満足しない。 一 請求の範囲 1 の「特別な技術的特徴」は、sc (Fv) 2に部位特異的変異を導入す上程を含む、sc (Fv) 2を安定化させる方法に関し、清求の範囲 1 の「特別な技術的特徴」は、「市値か55℃以上である sc (Fv) 2に関するものである。 □ れらの発明は、一 フは上以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むら的字関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているまとは認められない。  4. したがって、国際出版の表の部分について、この見解書を作成した。  ▼ すべての部分   | 1.  | Server . | 追加手数料の納付命令書(様式PCT/ISA/206)に対して、出願人は、規定期間内に、           |        |
| <ul> <li>産加工教料の納付と共に集議を申し立てたが、規定の集議中立工教料を支払わなかった。</li> <li>運加工教料を納付しなかった。</li> <li>運加工教料を納付しなかった。</li> <li>回路調査機関は、第週の単一性の要件を満たしていないと判断したが、追加工教料の納付を出願人に求めないとした。</li> <li>同路調査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判所する。</li> <li>満足する。</li> <li>区以下の理由により満足しない。</li> <li>請求の範囲1の「特別な技術的特徴」は、sc (Fv)2に部位特異的変異を導入す工程を含む。sc (Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特別な技術的特徴」は、「面値が55℃以上であるsc (Fv)2に関するものである。</li> <li>これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むお的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているまとは認められない。</li> <li>4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。</li> <li>ダニオペアの部分</li> </ul>   |     |          | 追加手数料を納付した。   |        |
| □ 遺加手数料を結付しなかった。  2. 図 国際調査機関点、発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、追加手数料の結付を出頭人に求めないとした。  3. 国際調査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発表の単一性を次のように判断する。 □ 満定する。 □ 以下の理由により満足しない。   |     |          | 追加手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、異議を申し立てた。              |        |
| 2. ② 国際調査機関は、発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、追加手数料の納付を出頭人に求めないとした。 3. 国際調査機関は、PCT規則13.1、13.2 及び13.3 に規定する発明の単一性を次のように判断する。  ② 以下の理由により満足しない。     請求の範囲 1 の「特別な技術的特徴」は、sc (Fv) 2に部位特異的変異を導入す工程を含む、sc (Fv) 2を安定化させる方法に関し、請求の範囲 1 0 の「特別な行的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc (Fv) 2に関するものである。  これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。  4. したがって、国際出頭の次の部分について、この見解書を作成した。  ② すべての部分  |     |          | 道 追加手数料の納付と共に異議を申し立てたが、規定の異議申立手数料を支払わなかった。            |        |
| とした。 3. 国際調査機関は、PCT規則13.1、13.2及び15.5に規定する発明の単一性を次のように判断する。  「  |     |          | 追加手数料を納付しなかった。  |        |
| <ul> <li>□ 満足する。</li> <li>☑ 以下の理由により満足しない。         請求の範囲1の「特別な技術的特徴」は、sc(Fv)2に部位特異的変異を導入す工程を含む、sc(Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特別な技的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc(Fv)2に関するものである。     </li> <li>これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。</li> <li>4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。</li> <li>② すべての部分</li> </ul>   | 2.  | V        |   | 求めないこと |
| <ul> <li>○ 以下の理由により満足しない。</li> <li>請求の範囲1の「特別な技術的特徴」は、sc(Fv)2に部位特異的変異を導入す工程を含む、sc(Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特別な技的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc(Fv)2に関するものである。</li> <li>これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。</li> <li>4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。</li> <li>② すべての部分</li> </ul>  | 3.  | 国際       | 祭調査機関は、PCT規則 13.1、13.2 及び 13.3 に規定する発明の単一性を次のように判断する。 |        |
| 請求の範囲1の「特別な技術的特徴」は、sc(Fv)2に常位特異的変異を導入す工程を含む、sc(Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特別など的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc(Fv)2に関するものである。 これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。  4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。  「ど すべての部分  |     |          | 満足する。   |        |
| 工程を含む、sc (Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特別なも的特徴」は、Tm値が55℃以上であるsc (Fv)2に関するものである。 これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含むも的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。  4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。  ※ すべての部分   |     | V        | 以下の理由により満足しない。  |        |
| 的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているもとは認められない。  4. したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。  ジョマでの部分  |     |          | 工程を含む、sc(Fv)2を安定化させる方法に関し、請求の範囲10の「特                  |        |
| マーマースの部分   |     |          | 的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連して                      |        |
| マーマースの部分   |     |          |   |        |
|  | 4.  | l        | したがって、国際出願の次の部分について、この見解書を作成した。                       |        |
|  |     | V        | すべての部分  |        |
|  |     | <b></b>  | 請求の範囲 に   | 関する部分  |

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、 それを裏付る文献及び説明

| 1.       | 見解   |
|----------|------|
| <b>.</b> | ノロハエ |

| 新規性(N)        | 請求の範囲<br>請求の範囲<br> | 1-13 | 有<br>無 |
|---------------|--------------------|------|--------|
| 進歩性(IS)       | 請求の範囲<br>請求の範囲     | 1-13 | 有<br>無 |
| 産業上の利用可能性(IA) | 請求の範囲<br>請求の範囲     | 1-13 |        |

#### 2. 文献及び説明

文献 1: WO 01/79494 A1 (中外製薬株式会社) 2001.10.25 文献 2: WO 02/33073 A1 (中外製薬株式会社) 2002.04.25

文献 3 : J. Immunol. Methods, 1999, Vol. 231, No. 1-2, p. 177-89

文献 4: Biochemistry, 2003, Vol. 42, No. 6, p. 1517-28 文献 5: Int. J. Cancer, 2003, Vol. 107, No. 5, p. 822-9

請求の範囲1-13について

請求の範囲1-13に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1-5により進歩性を有さない。

文献1-3には、モノクローナル抗体のH鎖V領域を2つ、L鎖V領域を2つ含む、一本鎖ポリペプチドからなる改変抗体が記載されている。

文献4-5には、scFvに部位特異的変異を導入することによる、scFvを安定化する方法が記載されている。

請求の範囲1-13について、本願出願前、各種改変抗体を製造する際に、該抗体の安定性を向上させることは、周知の技術的課題であり、そのために、アミノ酸残基の置換等の変異を導入することは、周知技術であったから、文献1-3に記載された発明において、文献4-5の記載を参考にし、sc(Fv)2抗体にアミノ酸残基の置換等の変異を導入することは、当業者が容易になし得ることである。